Statistische Untersuchung über die Beziehung zwischen Serum Digoxin Konzentration und subjektiven Toxizitätserscheinungen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
Bonn

vorgelegt von
Johannes Heusgen
aus Düsseldorf

Bonn 1980

Statistische Untersuchung über die Beziehung zwischen Serum Digoxin Konzentration und subjektiven Toxizitätserscheinungen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
Bonn

vorgelegt von
Johannes Heusgen
aus Düsseldorf

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. H.R. Ochs
2. Gutachter: Prof. Dr. med. O. Bellmann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Bonn

Direktor: Professor Dr. H.J. DENGLER

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	7
2.	Patienten und Untersuchungsmethodik	8
3.	Ergebnisse	14
3.1.	Ambulante Patientengruppe	14
3.2.	Stationäre Patientengruppe	19
4.	Diskussion	29
4.1.	Ambulante Patientengruppe	29
4.2.	Stationäre Patientengruppe	30
5.	Zusammenfassung	32
6.	Literatur	33

1. Einleitung

Die Beziehung zwischen Serumkonzentrationen von Digitalisglykosiden und Digitalisintoxikationserscheinungen ist schon immer ein Gegenstand bemerkenswerter Kontroversen gewesen. Die meisten Studien, die sich mit diesem Thema auseinandersetzen, haben sich im wesentlichen mit den kardialen Auswirkungen beschäftigt (7, 11). Viele mit einem Digitalispräparat behandelte Patienten beklagen sich jedoch über subjektive Beschwerden. Diese beinhalten eine Vielzahl gastrointestinaler Störungen und neuropsychiatrischer Veränderungen (2, 5, 8, 10). In der vorliegenden Studie wurde bei Reihenuntersuchungen an insgesamt 763 digitalisierten Patienten die Beziehung zwischen diesen subjektiven Erscheinungen und der Serumglykosid-Konzentration untersucht.

Die Studie setzt sich aus zwei Untersuchungsreihen zusammen. Bei der ersten Patientengruppe handelt es sich um 300 Träger eines permanenten Herzschrittmachers, der es dem jeweils behandelnden Arzt unmöglich macht, die allgemein bekannten elektrokardiographischen Auswirkungen von Digitalis zur Kontrolle von plötzlich auftretenden toxischen Auswirkungen heranzuziehen. Im Gegensatz zur ersten Gruppe, die ambulant durch die kardiologische Ambulanz der Medizinischen Universitätsklinik Bonn betreut wird, handelt es sich bei der zweiten Patientengruppe um 463 digitalisierte Patienten, die wegen einer Herz- oder zusätzlichen Erkrankung zur stationären Behandlung kamen. Hierbei wurden Faktoren zur Beurteilung herangezogen, die die Serumdigoxin-Konzentration und die Digoxin-Ausscheidung im Urin in ihrem Gleichgewichtszustand beeinflussen.

2. Methodik

An der ersten Untersuchungsreihe nahmen 300 Patienten teil, nachdem sie über deren Sinn und Zweck aufgeklärt worden waren. Die Altersverteilung bewegte sich zwischen 34 und 90 Jahren bei einem Durchschnittsalter von 69,5; 51% davon waren männlich (Tab. 1). Alle beteiligten Patienten waren mindestens seit 1 Jahr vor Studienbeginn Träger von Schrittmachern und nahmen seit über 6 Monaten nach Verordnung des Erstbehandelnden täglich dieselbe Dosis eines Digitalispräparates ein. Am meisten wurde dabei ß-Acetyldigoxin verabreicht, gefolgt von ß-Metyldigoxin. Eine kleinere Anzahl von Patienten erhielt Digoxin oder Lanatosid (Tab.1). Die Varianzanalyse zeigte, daß zwischen diesen 4 Gruppen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Alter, Gewicht oder Serumkreatinin bestand.

Die Patienten wurden 1 Woche vor dem Untersuchungsdatum per Post benachrichtigt. Zusätzlich wurde ein Fragebogen mit Fragen nach dem Auftreten von unspezifischen subjektiven Symptomen, die man traditionsgemäß mit einer Digitalisintoxikation in Verbindung bringt, verschickt. Sie waren nach folgenden Kategorien geordnet: Gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit); Neuromuskuläre Störungen (Muskelschwäche, Müdigkeit) und psychiatrische Symptome (Verwirrtheitszustände, Halluzinationen, Farbensehen, Flimmern vor den Augen). Außerdem wurden die Patienten gebeten, die Tagesdosis am Morgen des vorgesehenen Klinikbesuches nicht einzunehmen.

Der Untersuchungstag fiel mit der routinemäßigen 6-monatigen Kontrolle des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Schrittmacher - Funktion zusammen. Der auf diese Weise vorher ausgefüllte Fragebogen wurde bei der Untersuchung zurückgegeben und eine venöse Blutentnahme zwecks Bestimmung der Glykosidkonzentration und der Routine - Laborwerte unter Einschluß von Serumkalium und Serumkreatinin durchgeführt. Die Konzentrationsbestimmung aller Glykoside erfolgte mit

Gruppierung	Patienten-zahl	Mittelwerte (mit Bereich)						
		Alter	Geschlecht (M/W)	Gewicht (kg)	Serum Kreatinin (mg/100ml)	Serum Kalium (mEg/l)	tägl. Glykosid Dosis (mg)	Serum Digoxin Spiegel (ng/ml)
Patienten total	300	69,5 (34-90)	153/147	69.1 (36-106)	1.12 (0.7-3.9)	4.21 (3.1-6.0)	--	1.15 (0-9.0)
mit Digoxin behandelte Patienten	34	68.5 (44-90)	9/25	66.6 (46-98)	1.09 (0.7-2.5)	4.25 (3.1-6.0)	0.44 (0.125-0.75)	1.14 (0-3.4)
mit ß-Methyldigoxin beh. Patienten	70	69.2 (38-86)	39/31	68.1 (36-92)	1.10 (0.7-1.9)	4.19 (3.2-5.0)	0.21 (0.1-0.5)	1.44 (1.0-4.0)
mit ß-Acetyldigoxin beh. Patienten	186	69.9 (34-89)	102/84	70.3 (47-106)	1.13 (0.7-3.9)	4.21 (3.2-5.3)	0.41 (0.2-1.0)	1.23 (0-9.0)
mit Lanatosid-C beh. Patienten	10	68.5 (45-82)	3/7	61.7 (45-82)	1.03 (0.8-1.5)	4.25 (3.8-5.0)	0.95 (0.75-1.0)	0.84 (0.4-1.3)

Tab. 1 Patientenmerkmale

Hilfe der Radioimmunoassay - Methode (21, 22). Die einzelnen Fragebogenpunkte wurden kodiert und für die Computerauswertung vorbereitet.

Dabei wurden gastrointestinale, neuromuskuläre und psychiatrische Intoxikationssymptome sowohl getrennt als auch insgesamt in der Auswertung berücksichtigt, um eine Beziehung zur Gesamtheit aller Toxizitätserscheinungen aufstellen zu können. Die Beziehung von Intoxikationsmerkmalen zu möglichen Einflußgrößen auf die Intensität dieser Nebenwirkungen wie Alter, Geschlecht, Körperoberfläche, Serumkreatinin, Serumkalium und Digoxinspiegel wurde anhand einer Korrelationsanalyse und multiplen Regressionsanalyse untersucht. In gleicher Art wurde auch bei jedem Glykosidpräparat die Beziehung von Serumdigoxidkonzentration zu Alter, Geschlecht, täglicher Glykosiddosis und Serumkreatininspiegel geprüft..

Bei der zweiten Untersuchungsreihe handelt es sich um insgesamt 463 stationären Patienten, die jeweils bei der Aufnahme im Verlauf eines Jahres erfaßt wurden. Auch diese Patienten nahmen seit mindestens 6 Monaten vor der Klinikeinweisung regelmäßig dieselbe Dosis des gleichen Präparates ein. Das Durchschnittsalter betrug 58 Jahre, 57 % waren weiblichen Geschlechts (Tab.2).

Die betroffenen Patienten wurden aufgefordert, am Morgen nach der stationären Aufnahme die tägliche Einnahme des verordneten Digitalispräparates bis nach Abschluß der durchzuführenden Untersuchung aufzuschieben. Zunächst wurde eine venöse Blutprobe zur Bestimmung der Serumglykosid-Konzentration und der routinemäßig zu bestimmenden Laborparameter entnommen. Außerdem begannen die Patienten, über 24 Stunden ihren Urin zu sammeln, um die Ausscheidung von Kreatinin und Digoxin zu messen. Zusätzlich wurden auch diese Patienten gebeten, einen Fragebogen mit der Frage nach Fehlen oder Vorhandensein von gewöhnlich mit einer Digitalisintoxikation verbundenen subjektiven Symptomen auszufüllen (Abb. I). Diese Symptome wurden wiederum in folgende Kategorien unterteilt: gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit), neuromuskuläre Symptome

	Mittelwerte (mit Bereich)					
		Verordnetes Präparat				
	Patienten gesamt	Digoxin	ß-Methyldigoxin	ß-Acetyldigoxin	Lanatosid-C	F-Wert der "one-way ANOVA"
Patientenzahl	463	97	136	212	17	---
Alter	57.9 (20-99)	58.0 (21-86)	58.2 (20-83)	58.0 (30-99)	53.3	0.66 (N.S.)
Geschlecht (m/w)	207/256	41/56	72/64	97/115	6/11	---
Gewicht (kg)	69.0 (42-134)	69.4 (42-134)	69.8 (46-101)	68.8 (43-105)	62.1 (49-79)	1.71 (N.S.)
Serumkreatinin (mg/100ml)	1.37 (0.5-39.0)	1.29 (0.5-6.0)	1.60 (0.6-39.0)	1.29 (0.6-12.0)	11.1 (0.7-1.8)	0.80 (N.S.)
Kreatinin Clearance (ml/min/kg)	0.95 (0.02-3.99)	0.92 (0.19-1.96)	0.93 (0.02-3.05)	0.97 (0.05-3.99)	1.09 (0.5-2.8)	0.59 (N.S.)
Serumkalium (mEg/l)	4.12 (1.2-8.8)	4.05 (2.6-6.0)	4.10 (1.2-6.0)	4.16 (2.9-8.8)	4.11 (3.3-4.6)	0.86 (N.S.)
Glykosid-Dosis (mg pro Tag)	---	0.46 (0.1-1.0)	0.23 (0.1-0.4)	0.40 (0.1-0.8)	0.78 (0.5-1.5)	---
Serumdigoxinkonzentration (ng/ml)	1.40 (0-9.2)	1.52 (0-9.2)	1.39 (0.1-8.4)	1.36 (0-7.8)	1.30 (0.4-3.7)	0.49 (N.S.)
Digoxinausscheidung im Urin (in % d. Tagesdosis	----	33.6 (0-121)	48.7 (0-240)	38.0 (0-182)	22.8 (1-85)	----

Tab. 2 Merkmale der stationären Patienten

(Muskelschwäche, Müdigkeit) und psychiatrische Veränderungen (Verwirrtheitszustände, Halluzinationen, Farbensehen, Flimmern vor den Augen). Danach wurde von jedem Patienten ein EKG mit 12 Ableitungen aufgezeichnet, um Schlagfrequenz, PR-Dauer, QRS-Komplex und QT-Zeit zu bestimmen. Dabei wurde auch das Vorhandensein oder Fehlen einer ST-Senkung und eines AV-Blockes beurteilt.

Die Glykosid-Konzentrationsbestimmung im Serum und Urin erfolgte durch Radioimmunoassay (14, 15). Die einzelnen Fragebogenpunkte wurden kodiert und ohne Berücksichtigung der Serumglykosid-Konzentration für die Computeranalyse vorbereitet. Bei dieser zweiten Patientengruppe wurden die gastrointestinalen, neuromuskulären und psychiatrischen Toxizitätserscheinungen getrennt und gemeinsam bewertet, um eine Relation zur Gesamtheit der subjektiven Toxizitätsäußerungen zu erhalten. In gleicher Weise wurde mit den EKG-Werten verfahren. Bei jedem Digitalis-Präparat wurde die Beziehung von Serumdigoxin zu Alter, Geschlecht, Kreatininclearance und der dem jeweiligen Gewicht entsprechend korrigierten Dosis mittels Korrelationsanalyse und multipler Regressionsanalyse untersucht.

Außerdem wurde die Beziehung der subjektiven Symptome und der EKG Parameter zu den möglicherweise die Toxizität beeinflußenden Faktoren (Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Kreatininclearance, Serumkalium-Konzentration und Serumdigoxin-Spiegel) in gleicher Art analysiert.

Medizinische Univers.-Klinik | Digitalis-Studie

Bonn-Venusberg | Blatt: 4

Laufende Nummer [1]

Anamnestische Zeichen einer Digitalisintoxikation:

extracardial (ja = 1; nein = 2) [8] 1 2

Muskelschwäche [11]

Übelkeit [13]

Erbrechen [15]

Durchfall [17]

Inappetenz [19]

Verwirrtheitszustände [21]

Halluzinationen [23]

Farbensehen [25]

Flimmern vor den Augen [27]

Müdigkeit [29]

cardial:

EKG vor der Digitalisierung:

Wann durchgeführt (TTMMJJ) [31]

Wo? (Name des Arztes/des Krankenhauses) [38] [5] 1 3

Daten des Aufnahme-EKG

Herzfrequenz [11] • min

P-Dauer [16] • sec

P-Q-Zeit [21] • sec

QRS-Dauer [26] • sec

Q-T-Zeit [31] • sec

ST - Senkungen (ja = 1 ; nein = 2) [36]

Abb. I
Teil des Fragebogens mit der Frage nach Vorhandensein von subjektiven Symptomen

3. Ergebnisse

3.1. Ambulante Patientemgruppe

Serumglykosidkonzentrationen

Die "Zwei-Variablen-Korrelation" zeigt, daß bei jedem Digitalispräparat die Serumkonzentrationen nur schwach von der Dosierung abhängen (Tab. 3). Eine Korrektur der Dosis unter Berücksichtigung des Gewichtes bzw. der Körperoberfläche verbessert die Korrelationen nur unbedeutend (Tab. 3, Abb. II). Die multiple Regressionsanalyse zeigt, daß mit Ausnahme der kleinen Gruppe der Patienten, die mit Lanatosid-C behandelt wurden, die unabhängigen Veränderlichen nur 19 % aller unterschiedlichen Serumdigoxinkonzentrationen erklären.

a) Zwei-Variablen Korrelation

Patienten-gruppierung	Korrelationskoeffizienten für Serumdigoxinkonzentration und		
	Dosis	Dosis/Gewicht	Dosis/Körperoberfläche
Digoxin	0.11	0.22	0.19
ß-Methyldigoxin	0.15	0.22	0.22
ß-Acetyldigoxin	0.06	0.09	0.09
Lanatosid-C	-0.33	-0.08	-0.16

b) Multiple Regressionsanalyse

unabhängige Variable: Alter, Geschlecht, Körperoberfläche, Serumkreatinin

abhängige Variable: Serumdigoxinkonzentration

Patientengruppierung	Multiple r^2
Digoxin	0.12
ß-Methyldigoxin	0.07
ß-Acetyldigoxin	0.19
Lanatosid-C	0.55

Tab. 3 Serumdigoxinkonzentration beeinflussende Faktoren

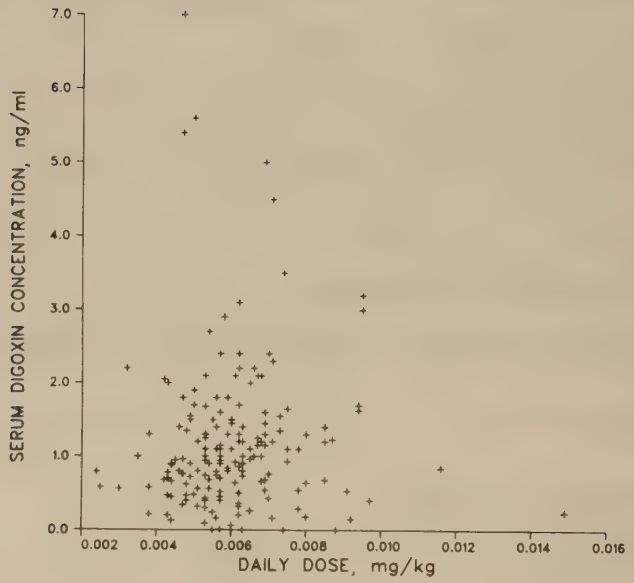

Abb. II

Beziehung zwischen der täglichen Dosis unter Berücksichtigung des Körpergewichtes und der steady-state SDK bei 176 Patienten, die mit ß-Acetyldigoxin behandelt wurden. Die Korrelation ist mit r=0,09 nicht signifikant.

Die subjektiven Nebenwirkungen

Abbildung III zeigt die durchschnittliche Häufigkeit der verschiedenen toxischen Nebenwirkungen und der Gesamtheit der Intoxikationssymptome in Relation zu den jeweiligen Serumdigoxinkonzentrationen: Bei allen 4 Gruppen ist eine zunehmende Tendenz für die durchschnittliche Nebenwirkungshäufigkeit zu verzeichnen, sobald der Digoxinspiegel ansteigt. Diese Trends sind statistisch jedoch nicht signifikant.

Die Relation der Intoxikationshäufigkeit zu faßbaren Größen, die möglicherweise in Wechselbeziehung mit dem Auftreten der Nebenwirkungen stehen, wurde mit Hilfe einer multiplen Regressionsanalyse untersucht: Die Prüfung der einzelnen wie der gesamten Symptomhäufigkeit in Relation zu Alter, Geschlecht, Körperoberfläche, Serumdigoxinkonzentration, Serumkreatinin und Serumkalium ergibt, daß nur 6 % der verschiedenen Symptomhäufigkeiten durch diese 6 Faktoren zusammen erklärt werden (Tab. 4).

Bei keiner der veränderlichen Größen wurde ein Zusammenhang mit den systolischen oder diastolischen Blutdruckverhalten beobachtet; das gleiche gilt für gleichzeitigem Gebrauch von anderen verordneten Medikamenten.

Unabhängige Veränderliche:	Alter Geschlecht Körperoberfläche Serumdigoxinkonzentration Serumkreatininkonzentration Serumkaliumkonzentration
Abhängige Veränderliche:	Multiple r^2
Symptommerkmale insgesamt	0.05
gastrointestinale Symptome	0.05
neuromuskuläre Symptome	0.01
psychiatrische Symptome	0.06

Tab. 4 subjektive Symptome beeinflussende Faktoren

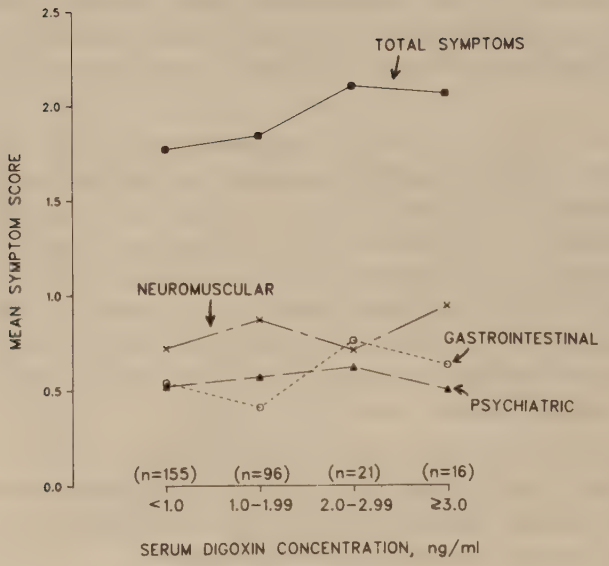

Abb. III
zeigt die mittlere Häufigkeit von neuromuskulären, gastrointestinalen und psychiatrischen Symptomen und der Summe aller subjektiven Nebenwirkungen bei 288 Patienten. Die Patienten wurden dabei entsprechend der steady-state SDK in Untergruppen unterteilt.

3.2. Stationäre Patientengruppe

Wie bei den ambulant untersuchten Schrittmacherpatienten war das am häufigsten verschriebene Glykosid-Präparat ß-Acetyldigoxin, gefolgt von ß-Methyldigoxin und Digoxin (Tab. 2). Eine kleine Anzahl Patienten erhielt Lanatosid-C. Die variationsanalytische Untersuchung ergab, daß die 4 Glykosid-Gruppen in Hinsicht auf Alter, Geschlecht, Gewicht, Serumkreatinin-Konzentration, Kreatininclearance und Serumkalium-Konzentration vergleichbar sind. (Die Kreatininclearance ging signifikant mit dem Alter zurück ($r = -.34$, $p < .001$ (Abb. IV), während das Serumkreatinin keine Beziehung zum Alter aufwies.

Serum- und Uringlykosid-Konzentrationen

Bei dem Glykosid Digoxin wies die Dosis keine Beziehung zum Serumdigoxin-Spiegel auf (Tab. 5). Bei den beiden gebräuchlichsten Glykosiden war die Dosis eindeutig mit dem Serumspiegel korreliert, allerdings lassen sich nur weniger als 7 % aller Abweichungen des Serumdigoxinspiegels dadurch erklären. Eine Korrektur der Dosis unter Berücksichtigung des Gewichtes oder der Körperoberfläche verbessert die Korrelation nicht. Eine bessere Korrelation wurde zwar für Lanatosid-C beobachtet, hierbei war allerdings die Anzahl der Patienten sehr gering. Die vielfache Regressionsanalyse zeigt, daß die unabhängigen veränderlichen Faktoren lediglich zu einem geringen Anteil (14% oder weniger) für die gesamten Schwankungen der Serumdigoxin-Konzentrationen verantwortlich sind. Die standardisierten Regressionskoeffezienten lassen erkennen, daß die Kreatininclearance für das größte Gleichmaß der bestimmbaren Varianz verantwortlich ist, da mit höherem Serumspiegel eine verminderte Kreatininclearance verbunden ist (Tab. 6).

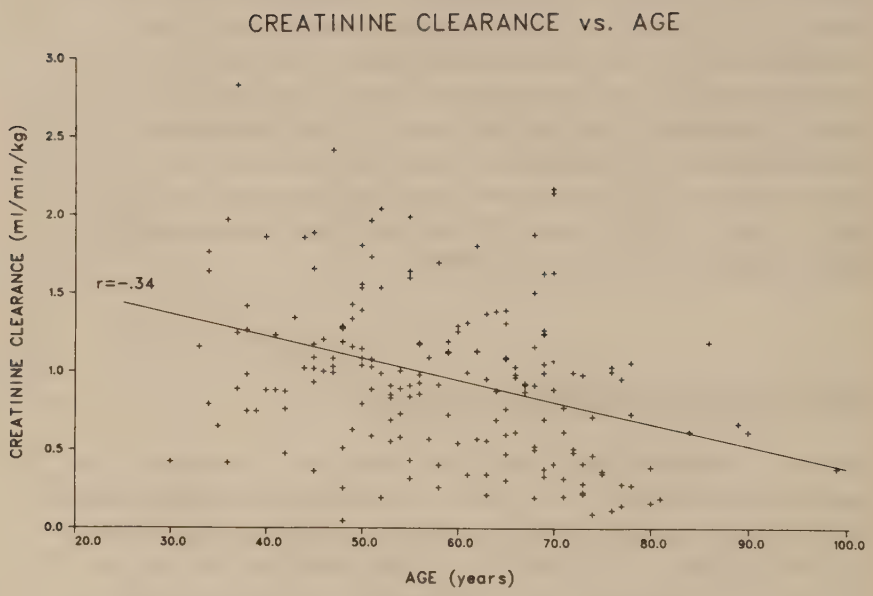

Abb. IV

Beziehung zwischen der Kreatinin-clearance und dem Alter der stationären Patientengruppe: die Kreatinin-clearance geht signifikant mit dem Alter zurück r = - 34.

Patientengruppierung	Korrelationskoeffizienten für Serumdigoxin und Dosis	Dosis/Gewicht	Dosis/Körperoberfläche
Digoxin	.05	.02	.01
ß-Methyldigoxin	.26	.22	.25
ß-Acetyldigoxin	.16	.13	.16
Lanatosid-C	.33	.54	.45

Tab. 5 Korrelation von Serumdigoxinkonzentration mit Glykosiddosierung (Zwei-Variablen-Korrelation)

Patientengruppe	Standardisierte Regressionskoeffizienten der unabhängigen Variablen					Multiple R^2
	Alter	Geschlecht	Serum-Kalium	Kreatinin-Clearance	Dosis/Gewicht	
Digoxin	.087	-.118	.074	-.305	.025	.14
ß-Methyldigoxin	.084	-.111	.013	-.174	.144	.08
ß-Acetyldigoxin	.091	-.020	.097	-.179	.130	.07

Tab. 6 multiple Regressionsanalyse der Serumdigoxinkonzentration (abhängige Variable)

Die mittlere Digoxinausscheidung im Urin war relativ zu der verabreichten Tagesdosis bei Patienten, die ß-Methyldigoxin und ß-Acetyldigoxin einnahmen, am höchsten (49% bzw. 38%) (Tab. 2). Das steht im Einklang mit der hohen systemischen Verfügbarkeit (17, 18, 19). So erreichte die Ausscheidung von Digoxin im Urin durchschnittlich 34% und die von Lanatosid-C 23% der Dosis. Die renale Clearance von Digoxin war signifikant korreliert mit der Kreatininclearance ($r = -.37$, $p < .001$). Bei allen Patienten nahm die Serumdigoxin-Konzentration signifikant bei absinkender Kreatininclearance zu ($r = -.22$, $p < .001$).
Bei allen vier Glykosid-Gruppen nahm mit steigender Dosis der im Urin ausgeschiedene Anteil ab. Die Korrelationskoeffizienten lauteten: Digoxin $r = -.17$, $p = .1$; ß-Methyldigoxin $r = -.28$, $p < .005$; ß-Acetyldigoxin $r = -.19$, $p < .01$; Lanatosid-C $r = -.29$ (n.s.) (Abb. V).

Die EKG-Veränderungen

In Tabelle 7 werden die Patienten in 4 Untergruppen mit Serumdigoxin-Konzentration von weniger als 1 ng/ml bis 3,0 ng/ml aufgeteilt. Die Varianzanalyse zeigt, daß das mittlere Alter signifikant mit einem höheren Serumdigoxin-Spiegel steigt. Die 4 Gruppen waren hinsichtlich des Gewichtes vergleichbar, allerdings waren die Werte der Kreatininclearance bei der Gruppe mit dem höheren Serum-Spiegel signifikant niedriger.
Die Herzfrequenz neigte zwar dazu, bei höherem Serumdigoxin-Spiegel anzusteigen, dieser Trend erreicht aber keine Signifikanz. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich PR-Intervall, QRS-Dauer, QT-Intervall oder der Häufigkeit eines AV-Blockes zwischen den einzelnen Gruppen. Eine Senkung der ST-Strecke wurde bei den meisten Patienten beobachtet und trat gehäuft bei Serumkonzentrationen von 1.0 und mehr (Chi - Quadrat = 22,6, $p < .001$) auf. Die vielfache Regressionsanalyse ließ

Patientenmerkmale	Mittelwerte (mit Bereich) der Digoxinkonzentrationen				F-Wert der "one-way ANOVA"
	< 1.0 ng/ml	1.0-1.99 ng/ml	2.0-2.99 ng/ml	≥ 3.0 ng/ml	
Patientenzahl	219	149	60	35	
Alter	56.2 (20-86)	57.0 (20-99)	63.0 (22-89)	62.7 (29-90)	5.68 ($p < .01$)
Gewicht (kg)	69.4 (43-105)	69.7 (43-134)	67.6 (42-103)	66.1 (47-93)	0.98 (N.S.)
EKG					
Kammerfrequenz (pro Min.)	79.9 (44-140)	81.0 (36-152)	83.7 (40-140)	84.7 (16-140)	0.76 (N.S.)
PR Intervall (sek.)	.17 (.12-.34)	.18 (.13-.27)	.18 (.13-.27)	.18 (.14-.24)	2.77 ($p < .05$)
QRS Dauer (sek.)	.097 (.07-.17)	.098 (.04-.23)	.100 (.08-.18)	.101 (.07-.15)	0.6 (N.S.)
QT Zeit (sek.)	.36 (.26-.48)	.35 (.25-.48)	.35 (.24-.44)	.34 (.26-.41)	3.17 ($p < .05$)
Auftreten einer ST-Strecken-Senkung (in %)	62.8	84.2	88.2	78.1	(Chi-Quadrat = 22.6, $p < .001$)

Auftreten eines AV-Blockes (in %)	10.5	13.7	15.7	9.4	(Chi-Quadrat = 1.64, N.S.)
Subjektive Toxizitätsmerkmale					
Gastrointestinal	0.59 (0-4)	0.51 (0-4)	0.90 (0-3)	0.86 (0-4)	3.21 ($p < .05$)
Neuromuskulär	0.48 (0-2)	0.50 (0-2)	0.27 (0-2)	0.54 (0-2)	2.12 (N.S.)
Psychiatrisch	0.54 (0-2)	0.48 (0-2)	0.50 (0-4)	0.66 (0-3)	0.7 (N.S.)
Total	1.61 (0-7)	1.48 (0-7)	1.67 (0-7)	2.06 (0-9)	1.25 (N.S.)

Tab. 7 Beziehungen zwischen Serumdigoxinkonzentration und Patientenmerkmalen, EKG-Veränderungen und subjektiven Toxizitätsmerkmalen

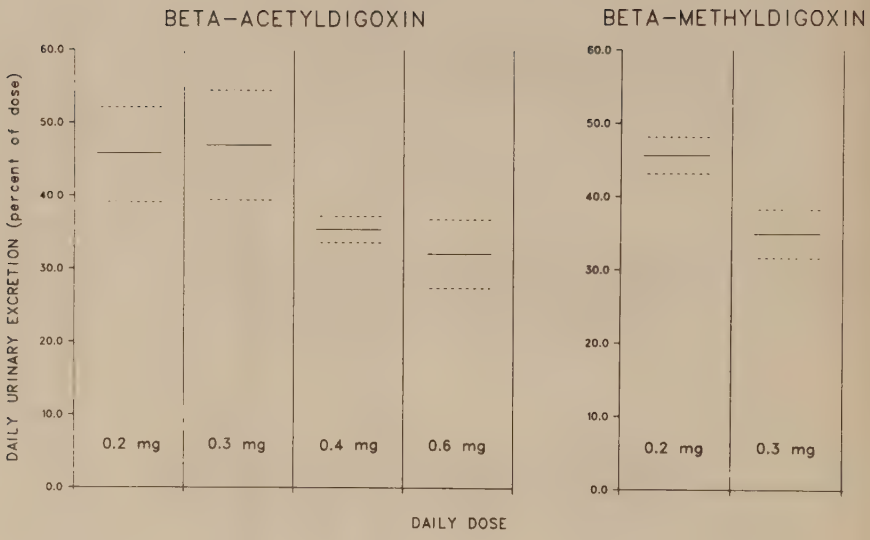

Abb. V

Verhalten der täglichen Urinausscheidung (in % der Dosis) bei steigender Glykosid-Dosierung am Beispiel von ß-Acetyldigoxin und ß-Methyldigoxin.

erkennen, daß die unabhängigen Veränderlichen nur 6% der gesamten Schwankungen aller EKG-Parameter erklären.

Bei insgesamt 75 Patienten wurde Vorhofflimmern beobachtet (Tab. 8). Ihr mittleres Alter (57 Jahre) und der mittlere Wert der Kreatininclearance (0,94 ml/min/kg) entsprach der Gesamtzahl der Fälle. Die mittlere Kammerfrequenz belief sich auf 80,1 (+/- 24) Schläge pro Minute und der Serumdigoxinspiegel betrug 1,72 (+/- 1,27) ng/ml.

Die Kammerfrequenz nahm mit ansteigender Digoxin-Konzentration nicht ab. Auf der anderen Seite war die Frequenz positiv (aber nicht signifikant) mit dem Serumspiegel ($r = 0.10$) korreliert. Wenn man die Patienten mit Vorhofflimmern entsprechend ihrer Serumdigoxinspiegel gruppiert, steigt die Frequenz bei höherem Serumdigoxingehalt (Tab. 8). Ebenso ist nach Unterteilen dieser Patienten in Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Kammerfrequenz bei höherer Schlagzahl eher ein Rückgang als ein Ansteigen des Serumspiegels zu erkennen.

Die tägliche Glykosiddosis bei Patienten mit Vorhofflimmern war im wesentlichen die gleiche wie bei der Gesamtheit der Patienten (Tab. 2 und 8), dennoch waren die Serumdigoxinspiegel trotz der gleichen Tagesdosis höher.

Subjektive Nebenwirkungen

Gastrointestinale, neuromuskuläre und neuropsychiatrische Anzeichen von Toxizität änderten sich nicht signifikant mit der Serumdigoxin-Konzentration, obwohl die Erscheinungen häufiger in den Gruppen mit höherer Serumdigoxin-Konzentration auftraten (Tab. 7). Das gilt auch für die Summe aller Toxizitätserscheinungen. Die Mehrfach-Regressionsanalyse ergibt, daß sich nur 10% der gesamten unterschiedlichen subjektiven Toxizitätsmerkmale durch messbare Faktoren erklären lassen.

	Mittelwerte für Serum-Digoxin-Konzentration (ng/ml)				F-Wert ("one-way ANOVA")
	<1.0	1.0-1.99	2.0-2.99	≥3.0	
Kammerfrequenz (pro Min.)	79.7 (±20.6)	75.9 (±21.9)	86.0 (±27.4)	85.0 (±32.8)	0.64 (d.f.=3,68)

	Kammerfrequenz (pro Min.)			
	<60	60-100	>100	
Kammerfrequenz (pro Min.)	55.9 (±10.5)	74.4 (±8.4)	109.0 (±17.2)	102.1 (d.f.=2,69) p < .001
Serum-Digoxin-Konzentration (ng/ml)	1.39 (±0.78)	1.91 (±1.10)	1.76 (±1.76)	1.00 (d.f.=2,66)

	Glykosidpräparat		
	Digoxin	ß-Methyldigoxin	ß-Acetyldigoxin
Dosis (mg/Tag)	0.44 (±.18)	0.24 (±.05)	.43 (±.09)
Serum-Digoxin-Konzentration (ng/ml)	1.76 (±.92)	1.88 (±1.76)	1.57 (±1.06)
Kammerfrequenz (pro Min.)	80.5 (±21.7)	91.1 (±27.5)	71.2 (±19.4)

Tab. 8 Patienten mit Vorhofflimmern (n = 75)

4. Diskussion

4.1. Ambulante Patientengruppe

Das Erkennen und Verstehen von extrakardialen Erscheinungen bei Digitalisintoxikationen ist von großer klinischer Bedeutung. Eine exakte zahlenmäßige Bestimmung der gastrointestinalen, neuromuskulären und neuropsychiatrischen Nebenwirkungen der Digitalisglykoside kann jedoch sehr schwierig sein. Obwohl eine Ursache-Wirkungs-Beziehung auf dem Gebiet der Digitalistherapie in Fällen starker Intoxikation deutlich erkennbar ist, stellen sich Nebenwirkungen, die in sehr vielen klinischen Situationen beobachtet werden, sehr unspezifisch dar und werden gewöhnlich von älteren Personen mit Herzerkrankungen auch ohne Digitalistherapie geäußert. Nach der vorliegenden Studie liegt der Schluß nahe, daß die subjektiven Begleiterscheinungen mit einem höheren Serumdigoxinspiegel im Zusammenhang stehen, auch wenn diese Beziehung nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte. Die Ergebnisse spiegeln wahrscheinlich die oben diskutierte eigene Problematik wieder, genauso wie die Wahrscheinlichkeit, daß die Serumdigoxinkonzentration unterschiedlich mit der pharmakologischen Aktivitätslage korreliert (11, 6).

Wie in früheren Studien bereits beschrieben, schwankte die Serumdigoxin-Konzentration stark innerhalb der Patientenkolektivs (1, 6, 11, 12). Ein Teil der Variationen wird durch die unterschiedliche systemische Verfügbarkeit der 4 Digitalispräparate erklärt. Jedoch gerade bei den Patienten, die das gleiche Präparat einnehmen, erklärt keine der erkennbaren veränderlichen Größen, auch wenn sie gemeinsam untersucht werden, den bedeutenden Anteil von sich stark unterschiedlich verhaltenden Serumdigoxinspiegeln. So sind wesentliche Abweichungen der Glykosidspiegel unberechenbar und bleiben ungeklärt (3). Dieses Phänomen der Variation der Serumdigoxinspiegel wurde ge-

rade auch in sorgfältig kontrollierten Studien mit Freiwilligen beobachtet, die intravenös Dauer-Digitalisdosen verabreicht bekamen (9).

Unabhängig vom jeweiligen Glykosidpräparat müssen die Kliniker in der Lage sein, nach klinischen Gesichtspunkten zu dosieren.

4.2. Stationäre Patientengruppe

Im zweiten Teil der vorliegenden Studie wurden die für die Serumdigoxin-Konzentration und Urindigoxinausscheidung verantwortlichen Faktoren bei einer breiteren Serie von digitalisierten Patienten untersucht. In Übereinstimmung mit früheren Erörterungen (13, 20) sind auch hier Glykosiddosierung und andere messbare Patienteneigenschaften nur zu einem geringen Anteil für die Unterschiede in den jeweiligen Serumdigoxinspiegeln verantwortlich zu machen. Dies könnte in einer individuellen Verteilung bzw. Abbau oder in einer unbeständigen Befolgung der vorgeschriebenen Medikamenteneinnahme seine Erklärung finden.

Sowohl für die Serumdigoxin-Konzentration als auch für die renale Digoxinclearance war die Kreatininclearance der wichtigste Faktor. Sie nahm signifikant mit dem Alter ab, was dazu führt, daß der Serumspiegel beim älteren Patienten ansteigt. Daß die Nierenleistung beim alten Menschen trotz einer normalen Serumkreatinin-Konzentration abnimmt, dürfte ein von vielen praktizierenden Ärzten nicht klar erkanntes Phänomen sein.

Der mit dem Urin ausgeschiedene Anteil des Digoxin nahm mit steigender Dosierung unabhängig vom verordneten Glykosidpräparat ab. Dies könnte entweder ein Artefakt (nachlassende Befolgung der ärztlichen Verordnung bei höherer Dosierung) sein oder den dosisabhängigen Rückgang der systemischen Verfügbarkeit widerspiegeln.

Die Serumdigoxin-Konzentration zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit den EKG-Veränderungen, die gewöhnlich mit der Digitalistherapie in Verbindung gebracht werden. Weder PR-Intervall, QRS-Dauer noch QT-Zeit veränderten sich signifikant mit steigendem Serumdigoxinspiegel, noch war eine Veränderung beim Auftreten eines AV-Blockes zu verzeichnen. Eine ST-Streckensenkung scheint bei höherer Digoxinserum-Konzentration üblich zu sein. Bei Patienten mit Vorhofflimmern war die Kammerfrequenz ebenfalls unabhängig vom Serumdigoxinspiegel.

Es muß jedoch betont werden, daß die vorliegende Untersuchung mehr eine prospektive als eine kontrollierte Studie darstellt.

5. Zusammenfassung

Bei 300 Patienten mit Herzschrittmacher und 463 wegen einer anderen Grundkrankheit stationär behandelten Patienten wurde die Beziehung von Serumdigoxin-Konzentrationen zu subjektiven Toxizitätserscheinungen statistisch untersucht. Alle Patienten hatten täglich die gleiche Dosis eines Glykosidpräparates seit mindestens 6 Monaten vor Studienbeginn eingenommen. Bei den verordneten Präparaten handelte es sich meistens um ß-Acetyldigoxin (n = 398) und ß-Methyldigoxin (n = 206); ein kleiner Teil der untersuchten Personen erhielt Digoxin (n = 131) und Lanatosid-C (n = 27). Neben der laborchemischen Digoxinbestimmung wurden subjektiv empfundene gastrointestinale, neuromuskuläre und psychiatrische Nebenwirkungssymptome zahlenmäßig mit Hilfe eines Fragebogens erfaßt. Dabei korrelierte die tägliche Glykosiddosis nur schwach mit dem "steady-state" der Serumdigoxin-Konzentration (SDK). Alter, Geschlecht, Dosis, Körperoberfläche und Serumkreatinin-Konzentration erklären nur zu einem geringen Teil die Variabilität des Serumdigoxinspiegels. Bei höherer Serumdigoxin-Konzentration scheint die Häufigkeit von subjektiven Nebenwirkungen zuzunehmen, die Tendenz erreicht aber keine Signifikanz. Die unabhängigen veränderlichen Parameter insgesamt erklären nur 6% der unterschiedlichen Toxizitätshäufigkeit. Es ist also nicht möglich, Serumdigoxinspiegel mit subjektiven, selbstbeurteilten gastrointestinalen, neuromuskulären und psychiatrischen Symptomen, die gewöhnlich mit einer Digitalisintoxikation in Zusammenhang gebracht werden, in Wechselbeziehung zu bringen. Diese Tatsache spiegelt wahrscheinlich die mangelhafte Spezifität dieser Symptome wider, da sie nicht nur bei der Verabreichung von Digitalispräparaten, sondern auch ungeachtet einer Digitalisbehandlung bei Herzpatienten oder in Zusammenhang mit einer anderen Grunderkrankung auftreten können.

6. Literatur

1. Dobbs, S.M.; Mawer, G.E.; Rodgers, E.M.; Woodcock, B.G., and Lucas, S.B.:
Can digoxin dose requirements be predicted?
Br. J. clin. Pharmacol. 3: 231-237 (1976).

2. Gorelick, D.A.; Kussin, S.Z., and Kahn, I.:
Paranoid delusions and auditory hallucinations associated with digoxin intoxication.
J. Nerv. Ment. Dis. 166: 817-819 (1978).

3. Greenblatt, D.J.:
Predicting steady state serum concentrations ofrdrugs.
Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 19: 347-356 (1979).

4. Greenblatt, D.J.; Allen, M.D.; Harmatz, J.S.; Noel, B.J., and Shader, R.I.:
Correlates of outcome following acute glutethimide overdosage.
J. Forensic Sci. 24: 76-86 (1979).

5. Greenblatt, D.J. and Shader, R.I.:
Digitalis toxicity; in Shader, Psychiatric complications of medical drugs, pp. 25-47 (Raven, New York 1972).

6. Holt, D.W.; Williamson, J.D., and Volans, G.N.:
Digoxin measurements in general practice.
Br. J. clin. Pharmacol. 4: 321-326 (1977).

7. Ingelfinger, J.A. and Goldman, P.:
The serum digitalis concentration does in diagnose digitalis toxicity?
New Engl. J. Med. 294: 867-870 (1976).

8. Lely, A.H. and van Enter, C.H.J.:
Non-cardiac symptoms of digitalis intoxication.
Am. Heart J. 83: 149-152 (1972).

9. Ochs, H.R., Greenblatt, D.J., and Bodem, G.:
Single versus multipte-dose kinetics of intravenous digoxin.
(Unpublished data).

10. Shear, M.K. and Sacks, M.H.:
Digitalis delirium: report of two cases.
Am. J. Psychiat. 135: 109-110 (1978).

11. Smith, T.W. and Haber, E.:
Digitalis.
New Engl. J. Med. 289: 945-952, 1010-1015, 1063-1072 (1973).

12. Wagner, J.G.; Yates, J.D.; Willis, P.W. III; Sakmar, E., and Stoll, R.G.:
Correlation of plasma levels of digoxin in cardiac patients with dose and measure of renal function.
Clin. Pharmac. Ther. 15: 291-301 (1974).

13. Ochs, H.R.; Greenblatt, D.J.; Harmatz, J.S.; Bodem, G.:
Serum digoxin concentrations and subjective manifestations of toxicity.
Pharmacology (in press).

14. Smith, T.W.; Butler, V.P.; Haber, E.:
Determination of therapeutic and toxic serum digoxin concentrations in radioimmunoassay.
New England Journal of Medicine 231:1212-1216 (1969).

15. Greenblatt, D.J.; Duhme, D.W.; Koch-Weser, J.; Smith, T.W.:
Evaluation of digoxin bioavailability in single-dose studies.
New England Journal of Medicine 289: 651-654 (1973).

16. Greenblatt, D.J.; Harmatz, J.S.; Stanski, D.R.; Shader, R.I.; Franke, K.; Koch-Weser, J.:
Factors influencing blood concentrations of chlordiazepoxide: a use of multiple regression analysis.
Psychopharmacology 54: 277-282 (1977).

17. Hayward, R.P.; Greenwood, H.; Hamer, J.:
Comparison of digoxin and medigoxin in normal subjects.
British Journal of Clinical Pharmacology 6: 81-86 (1978).

18. Von Greeff, K.; Hafner, D.; Strobach, H.; Wirth, K.E.:
Vergleich der Bioverfügbarkeit bzw. enteralen Resorption des Digoxins, ß-Acetyldigoxins und ß-Methyldigoxins.
Arzneimittel-Forschung 12: 2358-2364 (1977).

19. Keller, F.; Rietbrock, N.:
Bioavailability of digoxin: some pitfalls and problems.
International Journal of Clinical Pharmacology and Biopharmacy 15: 549-556 (1977).

20. Heinz, N.; Rietbrock, N.:
Relationship between dose and plasma level of digoxin and patient characteristics.
European Journal of Clinical Pharmacology 15: 109-114 (1979).

21. Ochs, H.; H. v.Lilienfeld-Toal; Wildt, L.:
Prinzip und Anwendungsbereiche des Radioimmunoassay (I).
Med. Welt 26: 2329-2332 (1975).

22. Oliver, G.C., jr., Parker, B.M., Brasfield, D.L., Parker, Ch.W.:
The measurement of digitoxin in human serum by radio-immunoassay.
J. Chlin. Invest. 47: 1035-1042 (1968).

Herrn Priv.-Doz. Dr. H.R. Ochs danke ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 29. April 1951 wurde ich als Sohn des Apothekers Emil Heusgen und seiner Frau Anna-Louise, geborene Feldhaus in Düsseldorf geboren.

1957 wurde ich in die Volksschule in Hilden, Kreis Mettmann, eingeschult. Anschließend besuchte ich das Altsprachliche Staatl. Quirinus-Gymnasium in Neuss, an dem ich am 21.6.1969 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich das Studium der Medizin und Musik an der Universität bzw. Hochschule für Musik und darstellende Kunst in Graz/Österreich. Nachdem ich im Juni 1974 das erste Rigorosum absolviert hatte, setzte ich das Studium (Klinischer Studienabschnitt) an der Universität in Bonn fort und legte am 24. Oktober 1978 das Medizinische Staatsexamen ab.

Vom 15. Dezember 1978 bis 30. Juni 1979 war ich als Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Elisabeth-Krankenhauses Essen (Chefarzt Professor Dr. G. Börger) tätig. Zur Zeit arbeite ich als Assistenzarzt an der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik (Direktor Professor Dr. G. Hierholzer) in Duisburg-Buchholz.

Seit dem 19. Oktober 1978 bin ich mit Jutta Heusgen, geborene Kitz, verheiratet. Wir haben ein Kind.